

Área Análisis de Medicamentos
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas

Control de Calidad en la Industria Farmacéutica

Dra. Patricia M. Castellano



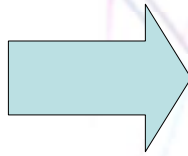
“DOSIS SOLA FACIT VENENUM”
(Solamente la dosis permite clasificar
una sustancia como venenosa)

Paracelso (1493-1541)

ALIMENTOS

MEDICAMENTOS

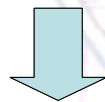
TÓXICOS



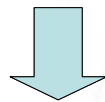
XENOBIÓTICOS

RELACIONES DE LA CALIDAD

Gerencia de la Calidad



Garantía de la Calidad



BPM



Control de Calidad

CONTROL DE CALIDAD

El **Control de Calidad** consiste en realizar mediciones de parámetros del producto, determinando si los valores obtenidos están en concordancia con unas especificaciones preestablecidas.

Generalmente, dicho control de calidad es aplicado a los productos producidos y utilizados por una empresa, ya se trate de productos finales, intermediarios o materias primas.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA NORMATIVA FARMACÉUTICA

- ✓1906 la FDA legislaba sobre el transporte interestatal de alimentos y medicamentos adulterados (Acta 1906)
- ✓1938 mueren más de 100 niños en EEUU como consecuencia de la comercialización de una solución de sulfanilamida en dietilenglicol, esto dio origen a una enmienda del Acta federal de 1906 en la cual se incluyó el concepto de seguridad de los medicamentos
- ✓Década del 60 el desastre de la talidomida marca un punto de inflexión en lo referente a normativa farmacéutica. Se introducen en todos los países desarrollados una serie de leyes que exigen seguridad y eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

- ✓ Cada ente que tenga una autorización de fabricación debe tener un departamento de Control de Calidad
- ✓ La independencia del departamento de producción y de otros departamentos se considera fundamental
- ✓ Bajo la autoridad de una persona debidamente calificada y con experiencia de uno o varios laboratorios de control a su disposición

REQUISITOS BÁSICOS PARA CONTROL DE CALIDAD

RECURSOS

- ✓ Instalaciones físicas adecuadas
- ✓ Personal capacitado
- ✓ Procedimientos aprobados

REQUISITOS BÁSICOS PARA CONTROL DE CALIDAD

TAREAS

- ✓ Muestreo
- ✓ Preparación de patrones de trabajo
- ✓ Inspección
- ✓ Ensayos
- ✓ Vigilancia
- ✓ Liberación/rechazo

REQUISITOS BÁSICOS PARA CONTROL DE CALIDAD

OBJETOS

- ✓ Materia prima
- ✓ Materiales de empaque
- ✓ Productos intermediarios
- ✓ Productos a granel
- ✓ Productos terminados
- ✓ Condiciones ambientales

REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA CONTROL DE CALIDAD

1. Muestreo aprobado por el departamento de CC
2. Métodos de análisis validado
3. Registros
4. Revisión y producción de la documentación de producción
5. Investigaciones de las fallas para todas las desviaciones
6. Ingredientes que cumplan con la autorización de comercialización
7. Ingredientes que tengan la pureza requerida

REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA CONTROL DE CALIDAD

8. Envases adecuados
9. Etiquetado correcto
10. Liberación de los lotes por la persona autorizada
11. Muestras de retención de las materias primas y de los productos

CONTROLES DE RUTINA FARMACÉUTICOS

Ensayos habituales en control de calidad

- ✓ Las analíticas que se realizan en un Departamento de Control de Calidad son numerosas y variadas, debido al gran número de productos distintos que se analizan y a las exigencias de cada producto.
- ✓ Algunas pruebas son específicas para algunos productos mientras que otros ensayos son más generales y se realizan para casi todos los productos.

CONTROLES DE RUTINA FARMACÉUTICOS

Ensayos habituales en control de calidad

Aspecto

Se trata de realizar una descripción cualitativa sobre el producto, tanto si es materia prima como producto acabado o intermedio. Se comprueban distintas características del producto como pueden ser: apariencia (sólido, líquido, suspensión...), color, forma, tamaño, etc.

Identificación

Los ensayos de identificación deben establecer la identidad del producto analizado y ser capaces de discriminar entre compuestos parecidos o de estructura relacionada que pueden formar parte de la muestra. Este ensayo debe ser lo más específico posible. La falta de especificidad de un método de identificación puede ser resuelta mediante combinación de varios métodos

CONTROLES DE RUTINA FARMACÉUTICOS

Ensayos habituales en control de calidad

Ensayo de contenido

Consiste en una determinación cuantitativa del producto, para establecer su grado de pureza o bien para determinar el contenido de uno o más componentes

Sustancias relacionadas

Bajo este nombre se recogen posibles impurezas que puede contener una muestra, tanto derivadas de la degradación de algunos de los componentes de la muestra como del proceso de producción

Propiedades físico-químicas

Las propiedades a determinar varían en función de la naturaleza del producto. En preparados líquidos pH, acidez,...en sólidos tamaño de partícula, dureza, etc.

CONTROLES DE RUTINA FARMACÉUTICOS

Ensayos habituales en control de calidad

Ensayo de disolución

Es una medida como el producto es liberado del producto farmacéutico. Es una prueba muy importante en control de calidad de preparados sólidos ya que da una aproximación del comportamiento del medicamento en el cuerpo

Ensayo de uniformidad de unidades de dosificación

Es una medida de homogeneidad del producto

Ensayos biológicos

Este tipo de ensayos se realizan utilizando organismos microbiológicos para evaluar determinadas propiedades del fármaco. Se suelen realizar para muestras líquidas de las cuales debe evaluarse su esterilidad o su carga microbiológica, o bien para antibióticos y vacunas para determinar su efectividad

CONTROLES DE RUTINA FARMACÉUTICOS

Métodos instrumentales

Cromatografía de líquidos de alta eficiencia

Aplicación en: ensayos de contenido, caracterización de impurezas (acoplada con espectroscopia de masas), determinación de impurezas y ensayos de estabilidad

Cromatografía de gases

Aplicación en: ensayos de contenido, caracterización de impurezas (acoplada con espectroscopia de masas), determinación de impurezas y determinación de impurezas orgánicas volátiles (solventes residuales)

Espectrofotometría UV-Visible

Aplicación en: ensayos de contenido, ensayos de disolución y determinación de impurezas

CONTROLES DE RUTINA FARMACÉUTICOS

Métodos instrumentales

Espectrofotometría en el infrarrojo

Aplicación en: ensayos de identificación

Espectroscopia en el infrarrojo cercano

Aplicación en: ensayos en proceso

Espectrofotometría de absorción/ de emisión atómica

Aplicación en: ensayos de contenido de metales (Na, Li, K) y determinación de impurezas metálicas (Fe, Al,...)

Polarimetría

Aplicación en: determinación de pureza óptica y determinación de excesos enantioméricos

CONTROLES DE RUTINA FARMACÉUTICOS

Nuevos métodos instrumentales

Métodos de análisis térmico

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Termogravimetría (TG)

Electroforesis Capilar

Tendencia reemplazar a la Cromatografía de Líquidos de alta eficiencia

VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ANÁLISIS

- ✓ Los métodos de análisis utilizados en el control de calidad de productos farmacéuticos deben haber sido validados previo a su uso en rutina.
- ✓ La validación de un método de ensayo tiene como finalidad demostrar la idoneidad de dicho método para llevar a cabo un análisis determinado.
- ✓ Mediante la validación de un método se establece si los parámetros de calidad satisfacen los requisitos de una aplicación analítica concreta.
- ✓ Se requiere experimentación y comparación con valores de referencia bien conocidos.

VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ANÁLISIS

Los objetivos de una validación analítica son:

- ✓Garantizar la coherencia entre los resultados obtenidos y las necesidades
- ✓Asegurar la calidad y constancia de la calidad de la información obtenida
- ✓Caracterizar métodos y herramientas analíticas
- ✓Facilitar las auditorías de calidad
- ✓Fundamentar la transferencia (de métodos y herramientas) y la armonización de los resultados entre los laboratorios, con el objetivo de conseguir el reconocimiento mutuo entre laboratorios

VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ANÁLISIS

Según la metodología de análisis que se realice, las validaciones pueden ser:

Prospectivas → para metodías nuevas

Retrospectivas → para metodías muy utilizadas que no han sido validadas de las cuales se posee suficiente información para ser validadas

Revalidaciones → para metodías validadas en las cuales se han introducido cambios. El grado de validación dependerá de la naturaleza e importancia de los cambios

VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ANÁLISIS

Parámetro	Ensayo			
	Identificación	Determinación de contenido	Ensayo de Impurezas Cuantitativo	Límite
Selectividad	P	P	P	P
Precisión: Repetibilidad Precisión Intermedia	- - -	P P(1) -	P P(1) -	- - -
Exactitud	-	P	P	-
Linealidad	-	P	P	-
Intervalo	-	P	P	-
Límite de Detección	-	-	-(2)	P
Límite de Cuantificación	-	-	P	-

- No evaluado habitualmente

P Evaluado habitualmente

(1) No es necesaria si se evalúa la reproducibilidad del método

(2) Puede resultar necesario en algunos casos

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Selectividad

La selectividad de un método también denominada especificidad es la capacidad del método para asegurar que se está evaluando el analito de interés en presencia de una matriz con otros componentes.

ICH distingue dos categorías en la evaluación de la selectividad:

- **Identificación**-Puede confirmarse con resultados positivos al comparar con muestras de referencia que contengan el analito en conjunción con resultados negativos con muestras que no lo contienen

- **Métodos Cuantitativos**- Estos incluyen determinación de contenidos y ensayos de impurezas. Cuando se valida un método cuantitativo en cuanto a la selectividad se debe demostrar que se discrimina entre el analito a determinar de impurezas o excipientes

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Linealidad

Demostrar la linealidad de un método implica obtener en todo el intervalo de concentraciones estudiado una respuesta proporcional entre la concentración del analito y la magnitud física medida descrita correctamente por el modelo o ecuación de calibración.

Intervalo

Es el intervalo entre los niveles extremos de concentraciones que puede ser determinado de forma precisa, exacta y lineal. ICH aconseja cubrir intervalos de 80-120 % para análisis cuantitativo o bien 70-130 % para ensayos de uniformidad de dosis.

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Exactitud

La exactitud de un método analítico expresa la proximidad entre los valores obtenidos por dicho método con los valores reales, obtenidos mediante pesada de un estándar o bien con valores obtenidos por un método de referencia adecuado.

ICH recomienda realizar un mínimo de 9 determinaciones, cubriendo tres niveles de concentración (3 niveles x 3 replicados). Para preparados farmacéuticos puede evaluarse la exactitud realizando un mínimo de 6 determinaciones distintas.

VALIDACIÓN DE MÉTODO ANALÍTICOS

Precisión

Es una medida del error aleatorio asociado al método analítico.

Los resultados pueden expresarse en términos de desviación estándar absoluta o bien relativa (%CV).

El nivel de exigencia de los resultados dependerá del tipo de muestra y del método utilizado.

Según ICH tres niveles:

✓REPETIBILIDAD

✓PRECISIÓN INTERMEDIA

✓REPRODUCIBILIDAD

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Límite de detección

Se define como la cantidad más pequeña de analito que puede ser detectada en una muestra, aunque no sea posible determinarla a ese nivel de concentración.

Existen diversas aproximaciones para obtener este valor:

✓Inspección visual en métodos no instrumentales

✓Cálculos estadísticos basados en la relación señal/ruido, aplicables a métodos con línea de base

✓Cálculos estadísticos basados en la desviación estándar de la respuesta obtenida, ya sea de los valores obtenidos o bien de parámetros de la curva de calibración o del blanco.

Este es un parámetro para métodos de análisis de trazas y puede ser necesario en ensayos de uniformidad y de disolución.

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Límite de cuantificación

Es el nivel de concentración mínimo que puede ser determinado de forma exacta y precisa bajo las condiciones operacionales normales. Es un compromiso entre la concentración del analito y la precisión y exactitud deseadas. Se suelen utilizar para su cálculo los mismos parámetros que en el límite de detección, aunque con criterios de aceptación ligeramente distintos.

Robustez

Es la evaluación de la susceptibilidad del método de análisis a variaciones de las condiciones analíticas, como variaciones en reactivos y variaciones instrumentales.